

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-255612

⑯ Int. Cl. 5
A 61 K 9/70
A 61 L 15/58

識別記号
3 3 3
3 6 1
3 6 2

庁内整理番号
7624-4C
7624-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)10月16日

6779-4C A 61 L 15/06

審査請求 未請求 請求項の数 17 (全14頁)

⑭ 発明の名称 医療用貼付剤

⑮ 特願 平1-79167

⑯ 出願 平1(1989)3月29日

⑰ 発明者 山中 明人 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東电工株式会社内
⑰ 発明者 木之下 隆士 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東电工株式会社内
⑰ 発明者 角南 正記 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東电工株式会社内
⑰ 出願人 日東电工株式会社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

明細書

1. 発明の名称

医療用貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 感圧性接着剤層が柔軟な支持体上に積層されてなる医療用貼付剤であつて、該感圧性接着剤層の露出表面のpHが7以上であり、かつ該感圧性接着剤層に下記成分のうちいずれか1つが含有されていることを特徴とする医療用貼付剤。

(i) 塩基性薬物(但し、イフエンプロジルとメトプロロールは除く)及び酸性物質。

(ii) 塩基性薬物塩(但し、イフエンプロジルの塩とメトプロロールの塩は除く)及び塩基性物質。

(iii) 塩基性薬物(但し、イフエンプロジルとメトプロロールは除く)及び塩基性薬物塩(但し、イフエンプロジルの塩とメトプロロールの塩は除く)。

(2) 感圧性接着剤層がアクリル系感圧性接着剤からなる請求項(1)記載の医療用貼付剤。

(3) アクリル系感圧性接着剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと(メタ)アクリル酸との

共重合体である請求項(2)記載の医療用貼付剤。

(4) アクリル系感圧性接着剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、それ以外の共重合可能な単量体を、50~99重量% / 1~50重量%配合して得られるものである請求項(2)記載の医療用貼付剤。

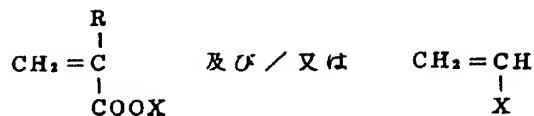
(5) アクリル系感圧性接着剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、前記以外の共重合可能な単量体との共重合体である請求項(2)記載の医療用貼付剤。

(6) 共重合可能な単量体が酢酸ビニルである請求項(5)記載の医療用貼付剤。

(7) 共重合体が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、前記以外の共重合可能な単量体を、40~80重量% / 58~10重量% / 1~40重量% 配合して得られるものである請求項(5)記載の医療用貼付剤。

(8) アクリル系感圧性接着剤が、(メタ)アクリ

ル酸アルキルエステルと、下記一般式で表わされる水可溶性の単量体と、前記以外の共重合可能な極性単量体との共重合体である請求項(2)記載の医療用貼付剤。



(但し、Rは水素又はメチル基、Xは少なくとも1個の窒素原子又は窒素及び酸素原子を有する基を示す。)

(9) 水可溶性の単量体がビニルピロリドンである請求項(8)記載の医療用貼付剤。

(10) 極性単量体が(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステルである請求項(8)記載の医療用貼付剤。

(11) 共重合体が(メタ)アクリル酸アルキルエステル50～96重量%と、上記一般式で表わされる水可溶性の単量体4～50重量%と、前記以外の共重合可能な極性単量体0～20重量%を配合して得られるものである請求項(8)記載の医療用貼付剤。

せるための剤型として、薬物を含有する医療用貼付剤がある。該貼付剤のうち、皮膚密着性を目的としてゴム系やアクリル系の高分子物質系などの感圧性接着剤が基材物質として用いられているものがあるが、これらは一般に薬物の溶解性に乏しく、特に塩形態の薬物を均一に溶解保持することが極めて困難であり、たとえ溶解状態に調製しても保存中に含有薬物の結晶化が生じて薬物の経皮吸収性を阻害する場合がある。

従来、薬物を含有する感圧性接着剤層に有機酸を併存させて、

(1) 薬物の放出性、経皮吸収性の向上を図った技術(例えば特開昭63-79820号公報、特開昭62-126119号公報)。

(2) 薬物の経日変化による含量低下を防止し長期間安定的に含有させることを図った技術(例えば特開昭60-193920号公報、特開昭56-100715号公報)。が知られている。尚、上記技術は、感圧性接着剤層の露出表面のpHについて、着眼していない。

即ち塩基性薬物及び/又は塩基性薬物塩が、分子内に一つ以上のアミンを有するものである請求項(1)記載の医療用貼付剤。

(3) 塩基性薬物及び/又は塩基性薬物塩が、感圧性接着剤層の単位面積当り20～5000μg/cm²含有されている請求項(1)記載の医療用貼付剤。

(4) 酸性物質が有機酸である請求項(1)記載の医療用貼付剤。

(5) 有機酸が有機カルボン酸である請求項(4)記載の医療用貼付剤。

(6) 酸性物質が塩基性薬物1モルに対し0.1～10モル含有されている請求項(1)記載の医療用貼付剤。

(7) 感圧性接着剤層の露出表面のpHが7.0～11.5である請求項(1)記載の医療用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は薬効成分として塩基性薬物および/又はその塩を含有する医療用貼付剤に関する。

<従来の技術>

薬効成分としての薬物を身体の外皮より吸収さ

<発明が解決しようとする課題>

上記課題は、前記(1)技術の場合は薬物の含量が低下する場合があり、逆に(2)技術の場合は薬物の放出性、経皮吸収性に劣る場合があること、つまり(1)(2)の特性を兼備する貼付剤が未だ得られていない実情にある。

<課題を解決するための手段>

本発明者は上記の課題を解決する為に鋭意検討した結果、感圧性接着剤層に含有される薬物が塩形態であるか遊離体(フリーボディ)であるかに着目して添加物の種類およびその必要性を定め、かつ該接着剤層の露出表面のpHを7以上とすれば(1)(2)の特性を兼備する貼付剤が得られる事を見い出したこの発明を完成するに至った。

即ち本発明は、感圧性接着剤層が柔軟な支持体上に積層されてなる医療用貼付剤であつて、該感圧性接着剤層の露出表面のpHが7以上であり、かつ該感圧性接着剤層に下記成分のうちいずれか1つが含有されていることを特徴とする医療用貼付剤に関するものである。

(i) 塩基性薬物(但し、イフエンブロジルとメトブロロールは除く)及び酸性物質。

(ii) 塩基性薬物塩(但し、イフエンブロジルの塩とメトブロロールの塩は除く)及び塩基性物質。

(iii) 塩基性薬物(但し、イフエンブロジルとメトブロロールは除く)及び塩基性薬物塩(但し、イフエンブロジルの塩とメトブロロールの塩は除く)。

本発明に用いる感圧性接着剤層は、塩基性薬物およびその塩と酸性物質や塩基性物質を含有、保持するための層であり、皮膚面に本発明の貼付剤を密着させるためのものである。

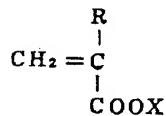
皮膚に対する接着性及び薬物の安定性の点から好ましい感圧性接着剤としてアクリル系感圧性接着剤が挙げられる。

該アクリル系感圧性接着剤としては、たとえば(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸ベンチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸ヘプチルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)ア

コールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリエチレングリコールエステル。

(メタ)アクリル酸メトキシポリブロビレングリコールエステルの如き分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステル。

(c) 一般式



(但し、Rは水素又はメチル基、Xは少なくとも1個の窒素原子又は窒素及び酸素原子を有する基を示す。)

で表わされる下記のような単量体、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルエステルの如きアルキルアミノアルキル基含有アクリル系単量体、(メタ)アクリル酸のウレタン、尿素、イソシアネートエ

クリル酸デシルエステル、(メタ)アクリル酸ウンデシルエステル、(メタ)アクリル酸ドデシルエステル、(メタ)アクリル酸トリデシルエステルの如き炭素数4~13のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルのうち一つまたは二つ以上を用いた重合体、あるいは該エステルの一つ以上と共重合可能な単量体一つ以上との共重合体などが挙げられる。

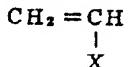
共重合可能な単量体としては、たとえば

(a) (メタ)アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、スマール酸の如きカルボキシル基含有単量体、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルの如きヒドロキシル基含有単量体。

(b) (メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ブトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリ

ステルの如きアクリル系単量体などの官能性単量体。

(d) 一般式



(但し、Xは少なくとも1個の窒素原子又は窒素及び酸素原子を有する基を示す。)

で表わされる下記のような単量体、ビニルカブロタム、ビニルイミダゾール、ビニルメチルイミダゾール、ビニルフェニルイミダゾール、ビニルビロリドン、ビニルメチルビロリドン、ビニルビペリドン、ビニルビリシン、~~ビニルビリジン~~、アクリロイルモルホリン、ビニルモルホリン、ビニルチアゾール、ビニルビラジン、ビニルビペラジン、ビニルビリシン、ビニルビロールなどの窒素原子含有の飽和複素環基含有ビニル系単量体又は不飽和複素環基含有ビニル系単量体、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、テトラメチルブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリ

ルアミドの如きアミド基含有アクリル系单量体、N-(メタ)アクリロイルアミノ酸の如きビニル系单量体。

(e) (メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、ブロビオン酸ビニル、ビニルオキサゾール、ステレン、 α -メチルステレン、ビス(N, N'-ジメチルアミノエチル)マレエートなどのビニル系单量体、ステレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、アクリロイルオキシベンゼンスルホン酸の如きスルホキシル基含有单量体、が挙げられる。

本発明において前記(メタ)アクリル酸アルキルエステル及び共重合可能な单量体は、アルキル部分が直鎖状及び分岐状の各種異性体、並びに置換基の位置が異なつた各種異性体及び誘導体も包含するものである。

これらのうち前記アクリル系感圧接着剤が、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと前記(a)中

单量体を用いた場合には、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、(c)及び/又は(d)の如き单量体との配合比率は重量比で50~96/50~4の範囲が望ましい。更に、特に好ましくは(メタ)アクリル酸アルキルエステルが60~90重量%、(c)及び/又は(d)の如き单量体10~30重量%を配合するのがよい。

尚、(c)及び/又は(d)の如き单量体を用いる場合、前記(a)の如き極性单量体を、該共重合体中に20重量%以下で重合させることができる。この場合、凝集性及び皮膚接着性を向上させ、親水性を高めることができる。

又、(c)及び/又は(d)の如き单量体として前記ビニルビロリドンを用いた場合は、凝集力と親水性が向上する点で望ましく、(a)の如き極性单量体として前記(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステルを用いた場合は、親水性が向上する点で望ましい。

他の感圧性接着剤としては、たとえばシリコーンゴム、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレン

の(メタ)アクリル酸との共重合体である場合、重合性が高く凝集力と接着性が向上する点で望ましい。

又アクリル系感圧性接着剤中の(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能な单量体の配合比率は重量比で50~99/1~50であることが皮膚接着性と凝集力のバランスから望ましい。また、皮膚刺激性低減などの点から前記(b)の分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルを用いた場合には、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、前記以外の共重合可能な单量体との配合比率は重量比で40~80/59~10/1~40であることが望ましい。

また、上記共重合可能な单量体が酢酸ビニルである場合、凝集力が向上する点で望ましい。

また、皮膚密着性が良好であり、且つ薬物の溶解性、放出性が良好である点から、前記(c)及び/又は(d)の如き潜在的に塩基性を呈する水可溶性の

ゴム、ポリブタジエン、ステレン-ブタジエン(又はイソブレン)-ステレンブロブク共重合体ゴム、アクリル系ゴム、天然ゴムの如きゴム系物質、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニルの部分酸化物、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドンの如きビニル系高分子物質、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースの如きセルロース誘導体、ブルラン、デキストリン、寒天の如き多糖類、ポリウレタン弹性体、ポリエスチル系弹性体も使用出来る。

また、前記感圧性接着剤を使用する際において、凝集力不足のために皮膚貼着後、適用皮膚面に糊残り現象を生じて皮膚面の汚染を起こす恐れがある場合は、皮膚接着性を損なわない程度に適度な化学的架橋処理(架橋性单量体の共重合化や外部架橋剤の添加など)や物理的架橋処理(電子線の如き電離性放射線の照射や紫外線架橋など)を該組成物に施すことが好ましい。

前記感圧性接着剤層を担持するための支持体と

しては、適用する皮膚面の動きに追従するために柔軟性を有する材料のものが選択されるが、例えばプラスチックフィルム、不織布、織布、紙、金属箔、発泡フィルム、あるいはこれらを組み合わせたものが挙げられる。

本発明に用いる塩基性薬物（但し、イフエンプロジルとメトプロロールは除く）あるいはその塩は、薬理学的に許容しうるものであればよい。特にその分子構造中に1つ以上のアミン（種類が異なってもよい）を有するものがよい。尚、アミンにかえてアミドを有するものもよい。ここで、塩基性薬物の塩基とは、ルイスの理論で定義されるいわゆるルイス塩基を意味する。

また該塩基性薬物の塩としてはどのような組成の無機酸塩や有機酸塩でもよく、クエン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などカルボン酸塩や、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等が挙げられる。例えば

(1) 催眠・鎮静薬

塩酸フルラゼパムなど

ン酸フルフェナジン、塩酸フルフェナジン、塩酸スピクロマジンなど。

フェノチアジン類似骨格系：塩酸フルベンチキソールなど。

ブチロフェノン系：塩酸フロロビバミド、塩酸モベロンなど。

ジフェニルメタン系：塩酸ヒドロキシジンなど。カルビプラミン系：塩酸カルビプラミン、マレイン酸カルビプラミン、塩酸クロカブラミンなど。

三環系抗うつ薬：塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリブチリン、塩酸ノルトリブチリン、塩酸ドスレビン、塩酸メリトラセン、塩酸ロフェプラミンなど。

四環系抗うつ薬：塩酸ミアンセリン、塩酸マブロチリンなど。

MAO阻害薬：塩酸サフラジンなど。

ベンゾジアゼピン系：塩酸クロルジアゼポキシドなど。

(1) 解熱鎮痛消炎薬

塩酸チノリジン、塩酸ベンジタミン、クエン酸ペリソキサール、塩酸レフェタミン、塩酸トラマドール、メシル酸ジメトチアジン、塩酸ブブレノルフィン、酒石酸ブトルファノールなど。

(2) 興奮・覚醒薬

塩酸メタンフェタミンなど。

(3) 鎮吐薬

塩酸メクリジン、dl-塩酸イソブレナリン、塩酸ジフェニドール、メシル酸ベタヒスチンなど。

(4) 精神神経用薬

フェノチアジン系：塩酸クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、塩酸トリフルプロマジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸レボメプロマジン、マレイン酸ペラジン、フェンジゾ酸ペラジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸トリフルペラジン、ジメタヌルフォン酸チオプロペラジン、塩酸チオリダリン、フェンジゾ酸ブルフェナジン、マレイン酸ペルフェナジン、塩酸ブルフェナジン、マレイ

その他：塩酸メチルフェニデート、塩酸ビブロールなど。

(5) 骨格筋弛緩薬

メシル酸ブリジノール、塩酸エベリジン、塩酸トルベリゾンなど。

(6) 鎮痙薬

コリン遮断薬：硫酸アトロピン、奥化水素酸スコボラミン、塩酸ジサイクロミン、塩酸ジフェニルヒドロキシプロピオン酸ジエチルアミノエチル、塩酸ビペタナート、塩酸ビペリドレート、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸パチキセンなど。

その他：塩酸ババベリンなど。

(7) 抗バーキンソン薬

塩酸ビペリデン、乳酸ビペリデン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、塩酸ビロヘブテン、ヒベンズ酸プロフェナミン、塩酸プロフェナミン、塩酸マザチコールなど。

(8) 抗ヒスタミン薬

エタノールアミン系：塩酸ジフェンヒドラミン、

サリチル酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸カルビノキサミンなど。

モノアミン系：d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミンなど、フェノチアジン系：酒石酸アリメマジンなど、その他：塩酸イソチベンジル、塩酸トリブロリジン、塩酸クレミゾール、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸ジフェニルビラリン、塩酸イプロヘプチル、マレイン酸ジメチンドン、フマル酸クレマスチンなど。

(2) 強心薬

d1-塩酸イソプロテレノール、1-塩酸イソブロテレノール、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミン、酒石酸水素メタラミノール、塩酸エチレフリン、塩酸ノルフェネフリンなど。

(3) 不整脈用薬

プロカイシアミド系：塩酸プロカイシアミドなど。

キシリジン系：塩酸リドカインなど。

キニジン系：硫酸キニジンなど。

ブリル、硫酸グアネチジン、硫酸ベタニジン、硫酸ベンブトロールなど。

(4) 血管収縮薬

塩酸フェニレフリン、塩酸メトキサミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミンなど。

(5) 冠血管拡張薬

塩酸エタフェノン、塩酸オキシフェドリン、塩酸ジラゼブ、塩酸ジルチアゼム、塩酸トリメタジン、塩酸ベラバミル、塩酸カルボクロメン、乳酸ブレニラミンなど。

(6) 末梢血管拡張薬

塩酸イソクスプリン、クエン酸ニカメタート、酒石酸ニコチニックアルコール、硫酸バメタン、塩酸トラゾリンなど。

(7) その他の循環器官用薬

塩酸ニカルジビン、塩酸ビリチオキシン、塩酸フルナリジン、塩酸メクロフェニキサート、塩酸モキシシリト、フマル酸プロビンカミン、フマル酸ベンシクリン、マレイン酸ジオバジド、塩酸チアブリドなど。

β -遮断薬：塩酸プロブラノロール、塩酸アルブレノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸ブラノロール、塩酸オクスブレノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、塩酸ペブノロール、塩酸アセブトロール、塩酸ブクモロール、マレイン酸チモロール、塩酸アロチノロールなど。

その他：リン酸ジソビラミド、塩酸メキシレチン、塩酸ペラバミル、塩酸アブリンジンなど。

(8) 血圧降下薬

ヒドラジン系：塩酸エカラジン、塩酸ヒドラジンなど。

ラウオルフィア：塩酸レセルビン酸ジメチルアミノエチルなど。

アルカロイド：メシル酸ジヒドロエルゴトキシンなど。

その他：塩酸グアンファシン、塩酸クロニジン、塩酸ブナソシン、塩酸ブニトロロール、塩酸ブラゾシン、塩酸プロブラノロール、塩酸ラベタロール、酢酸グアナベンズ、マレイン酸エナラ

(9) 呼吸促進薬

ロベリン系：塩酸ロベリンなど。

ジモルホラミン系：酒石酸レバロルファンなど。

その他：塩酸ジメフリン、塩酸ドキサブラン、塩酸ナロキソソンなど。

(10) 鎮咳去痰薬

中枢性鎮咳薬：リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、奥化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸カルベタベンタン、リン酸ベンブロベリン、ヒベンズ酸チベビジン、クエン酸イソアミニル、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、塩酸エブラジノン、塩酸クロブチノール、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミニベンなど。

その他の鎮咳薬：塩酸ノスカビンなど。

去痰薬：塩酸L-エチルシスティン、塩酸L-メチルシスティン、塩酸プロムヘキシン、塩酸アンブロキソールなど。

交感神経刺激薬：d1-塩酸エビネフリン、塩酸エフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、

1-塩酸メチルエフェドリン、硫酸イソプロテレノール、d1-塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸テルブタリン、硫酸サルブタノール、塩酸トリメトキノール、塩酸クロルブレナリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ヒトルテロール、塩酸プロカチロール、塩酸ツロブテロール、塩酸ビルブテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロールなど。

抗アレルギー薬：フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチンなど。

(ア)ホルモン

クエン酸クロミフェンなど。

(イ)化膿性疾患用外用薬

酢酸マフェニドなど。

(ウ)鎮痛・鎮痙・収斂・消炎薬

塩酸イソチベンジルなど。

(エ)寄生性皮膚疾患用薬

硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イ

植物アルカロイド：硫酸ビンブラステン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど。

抗癌性抗生物質：塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシンなど。

その他：クエン酸タモキシフェン、塩酸プロカルバジンなど。

(オ)麻薬

アヘンアルカロイド系：塩酸エチルモルヒネ、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインなど。

コカアルカロイド系：塩酸コカインなど。

合或麻薬：塩酸ペチジン、クエン酸フェンタニールなど、である。

また、本発明に用いる塩基性薬物及び／又はその塩の含有量はその薬理効果を発揮する量であればよいが、前記感圧性接着剤中単位面積当り20～5000μg/cm²、好ましくは100～4000μg/cm²とすることが望ましい。上記20～5000μg/cm²の範囲よりも低い含有量であると十分な薬効を示さない場合があり、高い場合は增量による薬理効

果ナゾール、硝酸スコナゾール、硝酸オキシコナゾール、塩酸クロコナゾールなど。

(カ)ビタミン

ビタミンB₁系：塩酸ジセチアミン、塩酸シコチアミンなど。

ビタミンB₆系：塩酸ピリドキシンなど。

(キ)止血薬

メシル酸アドレノクロムグアニルヒドラゾンなど。

(リ)血液凝固阻止薬

塩酸チクロビジンなど。

(シ)解毒薬・習慣性中毒用薬

メシル酸デフェロキサミンなど。

(ハ)糖尿病用薬

塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど。

(オ)抗悪性腫瘍薬

アルキル化薬：塩酸ナイトロジエンマスターード-N-オキシド、トシリ酸イソプロスルファン、塩酸ニムスチンなど。

代謝拮抗薬：塩酸アンシタビンなど。

果の向上は期待できぬ恐れがあり、又皮膚刺激等の問題を生ずる恐れもある。

従来の感圧性接着剤は、一般に薬物の溶解性が悪く、特に塩形態の薬物を均一に溶解保持することが極めて困難であり、保持されたとしてもほとんど放出されない場合が多い。これらの薬物の遊離体は塩形態の薬物に比べると、確かに溶解保持され易く放出性も満足しうる場合が多いが、保存時に薬物の経日変化による含量低下を招く場合がある。

本発明ではこれらの欠点を解消するために感圧性接着剤層に前記(ア)(イ)(ウ)の組み合わせで塩基性薬物、その塩、酸性物質、塩基性物質を含有させ、その露出表面のpHを7以上に保持する。

又、pHが7以上に保たれるならば、酸性物質、塩基性物質を該接着剤層に必要に応じて加えてよい。ここで露出表面のpHとはフラット電極を用いて測定されるものであり、感圧性接着剤層の露出表面に水を滴下し、その滴下水のpHが平衡に達した時の値で定義される。感圧性接着剤層には水は

含まれないから、該酸性物質、塩基性物質はいわゆるpH調整剤とは異なる。該pHが7以上でないと薬物は皮膚面へ十分移行せず従って満足な経皮吸収性が得られない。

前記(i)の場合は酸性物質が含まれている。又(ii) (iii)の場合は塩基性薬物の塩が含まれており、塩形態の薬物にはその分子構造上元来酸性物質が含まれている。したがって(i)(ii)(iii)いずれの場合も塩基性薬物の他に酸性物質が必ず含まれることになる。該酸性物質の存在は薬効成分の経日変化による含量低下防止に効果がある。

このような酸性物質としては、安全性の面から薬学的に許容される範囲であれば何であってもよいが、有機酸を使用することが好ましく、特にカルボン酸が好ましい。例えば、クエン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸などがある。

また、併存させる塩基性物質としては薬物よりも強塩基のものであり特に安全性の面から薬学的に許容される範囲の塩基性物質が好ましい。例え

じない力や、溶液中における力よりも弱い力など種々であり、これらの影響で、前記欠点が解消できるのではないかと考えられる。

発明の <効果>

以上説明したように、本発明による塩基性薬物及び/又はその塩を含有する医療用貼付剤は、薬効成分の放出性、経皮吸収性が高く、同時に薬効成分の経日変化による含量低下をも抑制されたものである。

<実施例>

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明するが、何等これらに限定されるものでなく、種々の変形が可能である。なお、本文中で部とあるのは重量部を示す。

製造例1

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル55部、アクリル酸メトキシエチルエステル30部、酢酸ビニル15部、アゾビスイソブチロニトリル0.3部を四つ口フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下にて60~63℃に昇温して重合反応を開始させ、

は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機物、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミンなどのアミン類、アルギニンなどの塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。該塩基性物質は、塩基性薬物の塩をフリー化させ薬物の放出性向上に効果がある。

これらの酸性物質、塩基性物質の含有量は共存する薬物1モルに対して0.1~1.0モルであり、好ましくは0.5~5モルである。

このように感圧性接着剤層に、酸性物質、塩基性物質を共存させれば、前記欠点が解消される。この理由は明らかではないが、感圧性接着剤層中では、塩基性薬物及び/又は塩基性薬物の塩から遊離した塩基性薬物のフリー体並びに共存せしめた酸性物質及び/又は塩基性物質から脱離した酸や塩基性物質を含有する組成物と感圧性接着剤成分の官能基との間に何らかの分子間力が働く。この分子間力は作用形式や程度等が溶液中で生じる分子間力とは異なるもので、例えば溶液中では生

125部の酢酸エチルを滴下しながら反応温度を制御して10時間反応を続け、さらに75~80℃で2時間熟成して感圧性接着剤溶液を得た。

製造例2

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル95部、アクリル酸5部、過酸化ベンゾイル0.2部を四つ口フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下にて、62~65℃に昇温して重合反応を開始させ、125部の酢酸エチルを滴下しながら反応温度を制御して8時間反応を続け、更に75~80℃で2時間熟成して感圧性接着剤溶液を得た。

製造例3

不活性ガス雰囲気下において四つ口フラスコ内に、アクリル酸イソノニルエステル80部、1-ビニル-2-ピロリドン15部、メタクリル酸2-ヒドロキシエチルエステル5部、酢酸エチル66.7部を仕込み、重合開始剤としてのアゾビスイソブチロニトリル0.2部を添加し、内浴を62~65℃で搅拌しながら190.4部の酢酸エチルを滴下しながら反応制御しつつ7時間重合させ、更に

75～80°Cに昇温して3時間熟成し感圧性接着剤溶液を得た。

製造例4

3種類のポリイソブチレン、即ち、VISTANEX MML-80（粘度平均分子量990000）35部およびHIMOL 4H（粘度平均分子量40000）15部およびHV-300（粘度平均分子量1260）50部をトルエンに溶解して、感圧性接着剤溶液を得た。

実施例1～20、比較例1～18

上記製造例1～4で得た共重合体溶液を用い、第1～4表の内容で貼付剤を作成した。ここで、各成分は共重合体溶液に所定量配合された後、厚さ75μmのポリエスチル製離型ライナー上に塗布、乾燥され下記の支持体上に転着された。

実施例1～8、比較例1～5…厚み9μmのポリエスチル製フィルム。

実施例9～12、比較例6～9…厚み30μmのポリエチレンフィルム。

実施例13～16、比較例10～13…厚み20μmのエチレン-酢酸ビニル共重合体（酢酸ビニル含

量28重量%）を積層した厚み9μmのポリエスチル製フィルムのエチレン-酢酸ビニル共重合体側に転着。

実施例17～20、比較例14～18…厚み12μmのポリエスチル製フィルム。

各実施例及び比較例にて得られた貼付剤の特性を第1～4表、第1～5図に示した。

以下余白

第 1 表

	共重合* 体溶液	添加高分子/含有量（重量%）			薬物含有量 (μg/cm ²)	表面 pH	移行率 (%)
		1	2	3			
実施例							
1	A	塩酸ドーバミン/10	トリエタノールアミン/8	—	400	10.5	54.2
2	B	同上/30	水酸化ナトリウム/7	—	1200	10.9	61.5
3	C	同上/20	トリエタノールアミン/16	—	1000	10.2	52.2
4	D	同上/3	トリエタノールアミン/2.5	—	400	11.0	58.3
5	A	ドーバミン/10	クエン酸/2	—	400	8.8	47.1
6	A	塩酸ドーバミン/10	酒石酸/8	水酸化カリウム/4	400	7.3	41.5
7	B	ドーバミン/20	クエン酸/4	トリエタノールアミン/30	800	9.5	50.9
8	A	塩酸ドーバミン/10	ドーバミン/10	水酸化ナトリウム/2	800	10.3	54.1
比較例							
1	A	塩酸ドーバミン/10	—	—	400	5.1	8.2
2	A	塩酸ドーバミン/10	トリエタノールアミン/0.05	—	400	6.3	10.1
3	B	塩酸ドーバミン/20	クエン酸/6	—	800	4.4	5.1
4	A	ドーバミン/20	トリエタノールアミン/10	—	1000	11.1	59.2
5	A	ドーバミン/10	—	—	400	10.7	55.6

* A…製造例(1)で得られる感圧性接着剤溶液；B…製造例(2)で得られる感圧性接着剤溶液

C…製造例(3)で得られる感圧性接着剤溶液；D…製造例(4)で得られる感圧性接着剤溶液

第 2 表

	共重合* 体溶液	添加混合物 / 含有量 (重量 %)			薬物含有量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	表面 pH	移行率 (%)
		1	2	3			
実施例				—			
9	A	塩酸ブニトロロール / 15	トリエタノールアミン / 8	—	1200	9.1	45.4
10	B	同上 / 30	水酸化ナトリウム / 4	—	2400	9.3	43.2
11	A	ブニトロロール / 15	コハク酸 / 2	—	1200	8.5	40.1
12	A	同上 / 20	フマル酸 / 4	トリエタノールアミン / 5	1600	8.8	40.9
比較例				—			
6	A	塩酸ブニトロロール / 15	—	—	1200	5.7	4.7
7	B	同上 / 30	コハク酸 / 10	—	2400	4.8	3.2
8	A	ブニトロロール / 20	水酸化カリウム / 1	—	1200	9.2	46.2
9	B	同上 / 30	—	—	2400	9.0	42.0

* A … 製造例(1)で得られる感圧性接着剤溶液 ; B … 製造例(2)で得られる感圧性接着剤溶液

第 3 表

	共重合* 体溶液	添加混合物 / 含有量 (重量 %)			薬物含有量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	表面 pH	移行率 (%)
		1	2	3			
実施例				—			
13	A	マレイン酸シネバジド / 10	水酸化ナトリウム / 1	—	800	8.5	33.6
14	C	同上 / 10	水酸化カリウム / 2	—	1000	8.8	32.8
15	A	シネバジド / 10	サリチル酸 / 2	—	1600	7.9	30.5
16	A	同上 / 10	マレイン酸 / 1.5	水酸化ナトリウム / 0.5	800	8.0	31.5
比較例				—			
10	A	マレイン酸シネバジド / 10	—	—	800	6.0	2.5
11	A	同上 / 10	酒石酸 / 1	—	800	5.2	2.1
12	C	シネバジド / 10	トリエタノールアミン / 1	—	1600	8.8	35.3
13	A	同上 / 10	—	—	800	8.7	32.9

* A … 製造例(1)で得られる感圧性接着剤溶液 ; C … 製造例(3)で得られる感圧性接着剤溶液

第 4 表

共重合* 体溶液	添加混合物 / 含有量 (重量 %)			薬物含有量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	表面 pH	移行率 (%)	
	1	2	3				
実施例							
17	A	クエン酸クロミフェン / 20	水酸化カリウム / 2	—	800	8.2	29.6
18	B	同上 / 30	ジエタノールアミン / 15	—	1200	7.8	26.5
19	A	クロミフェン / 20	乳酸 / 4	—	1200	8.2	30.1
20	A	同上 / 10	コハク酸 / 3	L-アルギニン / 1	800	8.1	32.3
比較例							
14	A	クエン酸クロミフェン / 20	—	—	800	5.6	2.1
15	A	同上 / 20	酒石酸 / 2	—	800	4.6	1.1
16	B	クロミフェン / 20	クエン酸 / 6	—	1200	6.1	7.3
17	A	同上 / 10	トリエタノールアミン / 1	—	1000	8.3	32.7
18	A	同上 / 20	—	—	800	8.4	31.5

* A … 製造例(1)で得られる感圧性接着剤溶液 ; B … 製造例(2)で得られる感圧性接着剤溶液

第 1 ~ 4 表、第 1 ~ 5 図の各特性の測定方法は以下の通りである。

表面 pH (第 1 ~ 4 表)

前記のようにして得られた実施例 1 ~ 20 及び比較例 1 ~ 18 の貼付剤を 12 mm 中に切りぬき、ライナーを剥離して露出させた感圧性接着剤層の表面に 0.1 ml の蒸留水を滴下し、滴下水のほぼ平衡に達した pH 値を測定した。ここでほぼ平衡に達したとは 30 秒間以上値が変わらなくなつたことを意味する。尚、表面 pH は 4 例の平均値を各々示した。

皮膚移行率 (第 1 ~ 4 表)

大きさ 30 mm 中に切り抜いた実施例 1 ~ 14 及び比較例 1 ~ 3、5 ~ 7、9 の貼付剤をウサギ剥毛背部に 8 時間貼付したのち剥離し、残存する薬物をメタノールにて抽出、定量し、初期含有量に対する皮膚面への見かけの移行率を算出した。

尚、皮膚移行率は 3 例の平均値を各々示した。

ラット血漿中濃度 (第 1 図)

塩酸ドーバミン

実施例 1 にて得られた貼付剤を、塩酸ドーバミンの投与量がラット体重 1 kg あたり 1 mg となるよう適当な大きさに切り抜き、これを剃毛したラット腹部に貼着し、24 時間後剥離した。貼着後 2、4、8、24、30 時間目にサンプリングした血漿の薬物濃度を常法により測定し、血漿中濃度を求めた。第 1 図には、実験を行なつた 3 例の定量値の平均値を示した。

又、比較例 1 にて得られた貼付剤を用いて上記実施例 1 と同様の貼付試験を行ない、その結果も第 1 図中に示した。

塩酸ブニトロロール

実施例 9 にて得られた貼付剤を、塩酸ブニトロロールの投与量がラット体重 1 kg あたり 10 mg となるよう適当な大きさに切り抜き、以下上記塩酸ドーバミンに関するものと同様な実験を行い結果も同様に示した。

又、比較例 6 にて得られた貼付剤を用いて上記実施例 9 と同様の貼付試験を行ない、その結果も第 1 図中に示した。

マレイン酸シネバジド

実施例 13 にて得られた貼付剤を、マレイン酸シネバジドの投与量がラット体重 1 kgあたり 5 mg となるよう適当な大きさに切り抜き、以下前記塩酸ドーバミンに関するものと同様な実験を行い。結果も同様に示した。

又、比較例 10 にて得られた貼付剤を用いて上記実施例 13 と同様の貼付試験を行ない、その結果も第 1 図中に示した。

クエン酸クロミフエン

実施例 17 にて得られた貼付剤を、クエン酸クロミフエンの投与量がラット体重 1 kgあたり 1 mg となるよう適当な大きさに切り抜き、以下前記塩酸ドーバミンに関するものと同様な実験を行い。結果も同様にして示した。

又、比較例 14 にて得られた貼付剤を用いて上記実施例 17 と同様の貼付試験を行ない、その結果も第 1 図中に示した。

薬物残存率

実施例 1～20 および比較例 1～18 にて得ら

れた貼付剤を 50°Cにて 1、2、3 ケ月間保存したのち大きさ 30 mm のサンプルを切り抜き、残存する薬物をメタノールあるいはエタノールにて抽出し、初期含有量に対する残存率を算出し第 2～5 図にその結果を示した。なお図中の各点は 2 例の平均値を示す。

第 1 図より、各実施例は各比較例に比べて、血漿中濃度が高く、しかも長期間にわたって安定していることが認められる。

又、第 2～5 図より、各実施例は皮膚移行率の良好であった比較例 4、5、8、9、12、13、17、18 に比べて、各薬物の残存率が高く、感圧性接着剤層中における安定性が向上していることが認められる。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は実施例 1、9、13、17 と比較例 1、3、5、7 における各薬物の血漿中濃度の経時変化を示す特性線図。第 2 図は実施例 1～8 と比較例 1～5、第 3 図は実施例 9～12 と比較例 6～9、第 4 図は実施例 13～16 と比較例 10～13、

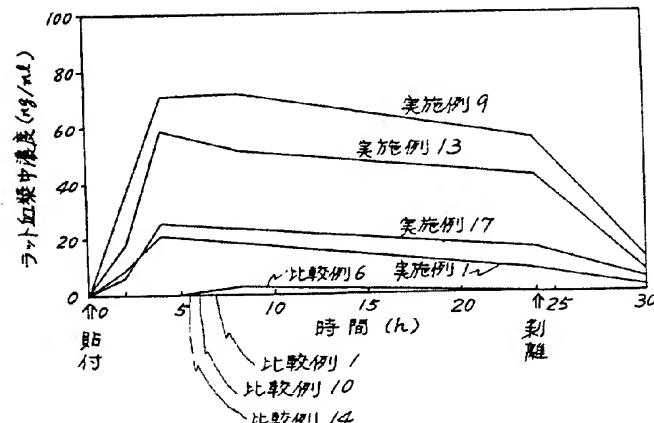
第 5 図は実施例 17～20 と比較例 14～18 の薬物残存率をそれぞれ示す特性線図である。

特許出願人

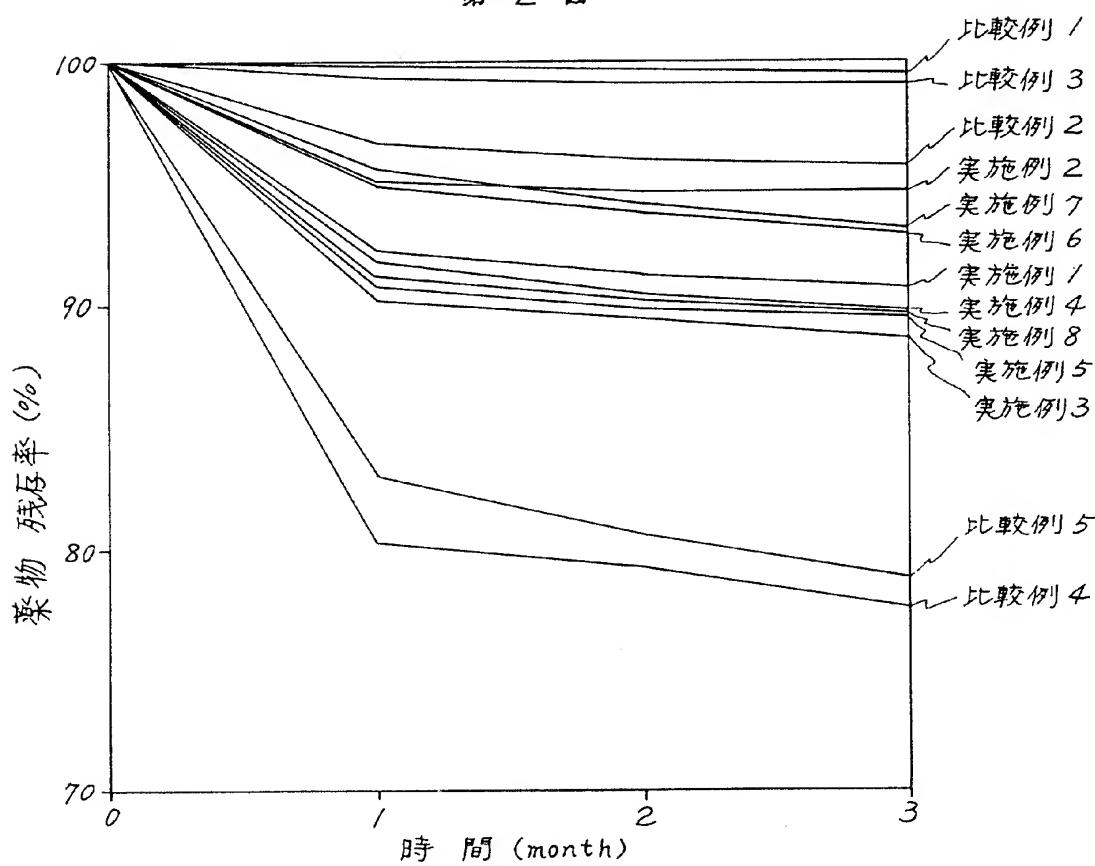
日東電工株式会社

代表者 錦居 五朗

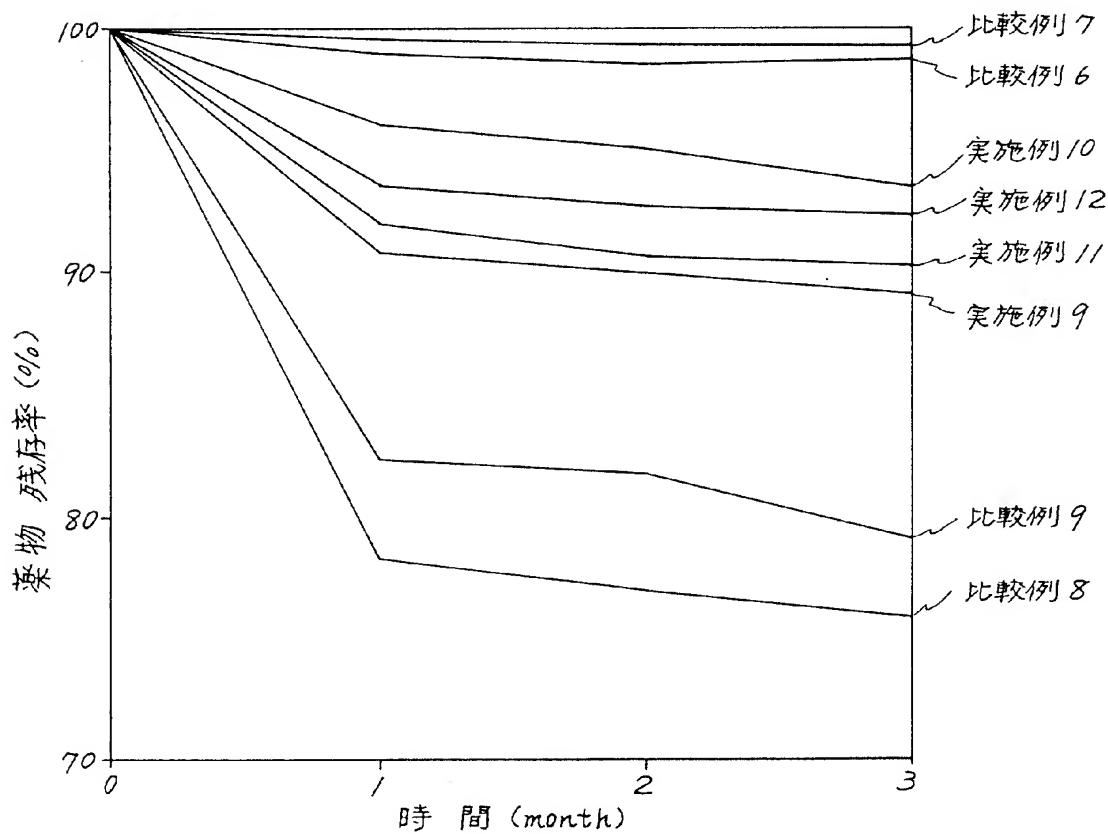
第 1 図



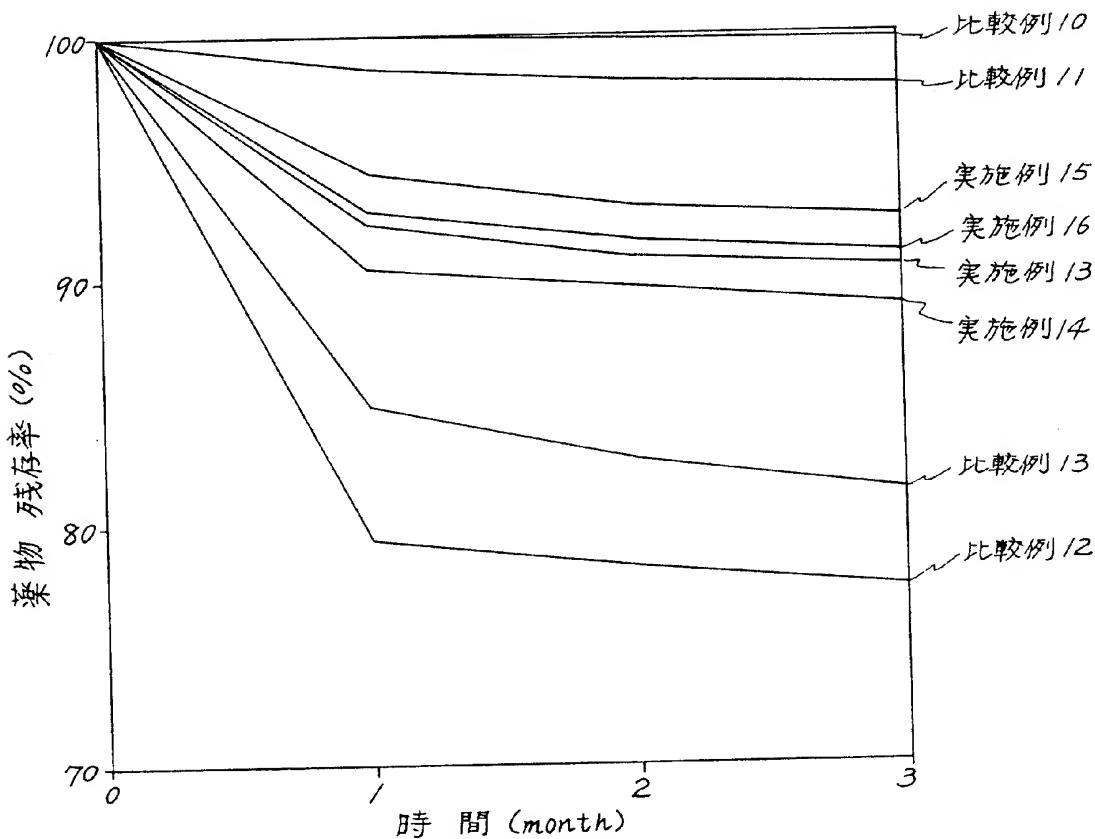
第 2 図



第 3 図



第4図



第5図

